



EPA/EPO/OEB
D-80298 München
Tx 089/2399-0
Fax 089/2399-4465

Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

EPA/EPO/OEB D-80298 München

MAIWALD & PARTNER
Poccistraße 11

D - 80336 München

Nr. der Anmeldung / Application No. / Demande de brevet n°

PCT/EP 97/01138

Tag des Eingangs / Date of Receipt / Date de réception

06.03.97

Zeichen des Anmelders / Vertreters - Applicant / Representative
Ref. No. - Référence du demandeur ou du mandataire

M 7532

Anmelder: Dr. Gerhard Mann
Applicant: Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH
Demandeur: Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH

Datum / Date 06. März 1997

Empfangsbescheinigung / Receipt for documents / Récépissé de documents

Das Europäische Patentamt bescheinigt hiermit den Empfang folgender Dokumente :

The European Patent Office hereby acknowledges the receipt of the following :

L'Office européen des brevets accuse réception des documents indiqués ci-dessous :

A. Anmeldeunterlagen / items making up
the application / pièces de la demande

Stückzahl / No. of copies /
Nombre d'exemplaires

B. Beigefügte Dokumente / accompanying
documents / documents joints

☒ Antrag
Request
Requête

PCT/RO/101

1

☒ Beschreibung
Description

3

☒ Patentanspruch (Patentansprüche)
Claim(s)
Revendication(s)

3

☐ Ggf. unterschiedliche Patentansprüche
Different claims
Le cas échéant, revendications différentes

☐ Zeichnung(en)
Drawing(s)
Dessin(s)

☒ Zusammenfassung
Abstract
Abrégé

3

☒ Prioritätsbeleg(e)
Priority document(s)
Document(s) de priorité

1

☐ Übersetzung des(r) Prioritätsbelegs(belege)
Translation of priority document(s)
Traduction du ou des documents(s) de priorité

☒ Vertretervollmacht zwei
Authorisation of representative(s)
Pouvoir de mandataire

☐ Erfindernennung
Designation of Inventor
Désignation de l'inventeur

☐ Früherer Recherchenbericht
Earlier Search report
Rapport de recherche antérieure

☒ Gebührenberechnungsblatt
Fee calculation sheet
Feuille de calcul des taxes

☐ Abbuchungsauftrag
Debit order
Ordre de débit

Währung/Currency/Monnaie
Betrag/Amount/Montant
DEM 7.731,--

☒ Scheck
Cheque
Chèque

Ausfüllung freigestellt/
optional/facultatif

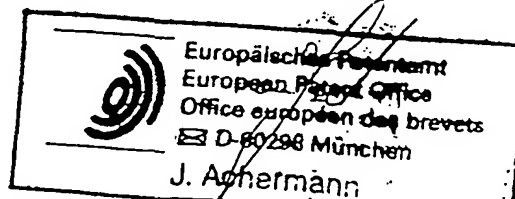
☒ Sonstige Unterlagen
Other documents
Autres documents

EPO Form 1010

Die genannten Unterlagen sind am oben genannten Tag eingegangen; die Anmeldung hat die ebenfalls oben angeführte
Anmeldenummer erhalten / The said items were received on the date indicated above and the application has been assigned the
above-indicated application number / Les documents mentionnés ont été reçus à la date indiquée; le numéro figurant ci-dessus a été
attribué à la demande de brevet

L1-A/EPO/OEB Form 1031 07/93

Unterschrift / Amtsstempel
Signature / Official Stamp
Signature / Cachet officiel



Ophthalmische Zusammensetzung mit
verlängerter Verweilzeit am Auge

5

Die Erfindung betrifft eine ophthalmische Zusammensetzung mit verlängerter Verweilzeit am Auge, insbesondere in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen, ent-
haltend einen fließfähigen Träger mit erhöhter Viskosität,
10 und ein Konservierungsmittel, sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Wirkstoffe und übliche Zusätze, wie Isotonisierungsmittel, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, etc.. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung eines
15 Benzyl-lauryldimethylammoniumsalzes zur Herstellung von ophthalmischen Zusammensetzungen.

Ophthalmische Zusammensetzungen können, wie andere pharmazeutische Präparate auch, durch Mikroorganismen der unterschiedlichsten Art verunreinigt sein. Es muß vermieden werden, daß solche Mikroorganismen bei der Anwendung der ophthalmischen Zusammensetzung in das Auge und auf die Augenschleimhäute gelangen können. Ophthalmische Präparate müssen daher hohen Anforderungen an die Sterilität gerecht
20 werden. Aus diesem Grund wird die Herstellung derartiger Präparate grundsätzlich unter Sterilbedingungen durchgeführt.

Um die Sterilität und insbesondere die Lagerfähigkeit von ophthalmischen Präparaten, die nicht zum sofortigen Gebrauch bestimmt sind, zu erhöhen, werden diesen Konservierungsmittel zugefügt. Diese müssen dabei einerseits eine hinreichend keimtötende Wirkung aufweisen, um die dauerhafte Sterilität des Präparates zu sichern, andererseits
30 dürfen sie nicht selbst zu Irritationen oder Gewebeschädigungen des, häufig ja schon vorgeschädigten, Auges führen.

Besonders kritisch sind diese Anforderungen bei ophthalmischen Zusammensetzungen, die über längere Zeiträume (einen

oder mehrere Tage und länger) wiederholt angewendet werden müssen, so daß sich andauernd ein Konservierungsmittel-Spiegel im Auge einstellt. Hier ist die Gefahr von Reizungen oder sogar Gewebeschädigungen durch das Konservierungsmittel besonders hoch.

Ähnliches gilt für solche ophthalmischen Zusammensetzungen, die nach einmaliger Anwendung eine (im Vergleich mit leicht durch Tränenflüssigkeit auswaschbaren Präparaten, wie z.B. üblichen wäßrigen Tropf-Lösungen) verlängerte Verweildauer am bzw. im Auge zeigen. Solche Präparate sind hinsichtlich ihrer Konsistenz mit erhöhter Viskosität eingestellt. Ein Beispiel sind durch Zugabe wasserlöslicher Polymere gelartig verdickte wäßrige Präparate, insbesondere sogenannte tropfbare Gele. Ein anderes Beispiel sind die bekannten Salben, meist in Form von streichfähigen Emulsionen.

Als Konservierungsmittel sind für solche Zwecke z.B. Thiomersal, Centrimid, und dgl. Substanzen im Einsatz.

Ein anderes häufig vorgeschlagenes Konservierungsmittel für ophthalmische Präparate ist Benzalkoniumchlorid.

Benzalkoniumchlorid ist der internationale Freiname für N-alkyl-N-benzyl-N,N-dimethylammoniumchlorid, mit Alkylresten zwischen C_8H_{17} und $C_{18}H_{37}$. Benzalkoniumchlorid wird üblicherweise aus natürlichen Fetten oder Ölen gewonnen und ist, in Abhängigkeit von den verwendeten Rohstoffen, ein Gemisch wechselnder Zusammensetzung der zuvor beschriebenen quaternären Verbindungen.

In dieser Anmeldung wird, soweit nichts anderes angegeben ist, mit dem Begriff "Benzalkonium" immer ein solches Gemisch mit unterschiedlichen Alkylresten gemeint, wobei

die Anzahl der Kohlenstoffatome im Alkylrest von C₈ bis C₁₈ variiert.

In der US-Patentschrift US 40 53 628 wird eine klare Lösung
5 von Natriumcromoglicat offenbart, die mit einer Vielzahl
von Konservierungsmitteln versehen sein kann. Vorgeschlagen
und exemplifiziert wird neben Thiomersal, Centrimid,
Benzethoniumchlorid und anderen, auch Benzalkoniumchlorid.
Die Möglichkeit, die Viskosität solcher Lösungen einzustel-
10 len, wird allgemein erwähnt; die Beispiele betreffen jedoch
ausschließlich Lösungen ohne viskositätsändernde Zusätze.
Die Gefahr von Augenreizungen durch das Konservierungsmittel
wird in dieser Veröffentlichung nicht angesprochen.

15 Aus der US-Patentschrift US 42 71 143 ist es bereits
bekannt, ein ophthalmisches Gel zur verzögerten Wirkstoff-
freisetzung mit Benzalkoniumchlorid zu konservieren. Über
Augenreizungen bei der vorgesehenen langen Verweilzeit im
Auge wird nicht berichtet. Die Versuche am Auge, die in der
20 US 42 71 143 beschrieben werden, dauerten jeweils nur
einige Stunden. Dies ist eventuell der Grund, warum die
Probleme, die bei solchen Gelen in der längerdauernden
Anwendung auftreten, anscheinend nicht beobachtet wurden.

25 Benzalkoniumchlorid besitzt ausgezeichnete antiseptische
Eigenschaften auch in ophthalmischen Präparationen, ins-
besondere in wäßrigen ophthalmischen Präparationen. Jedoch
weist Benzalkoniumchlorid, wie sich seit Veröffentlichung
der vorgenannten Patentschriften gezeigt hat, eine
30 schlechte Verträglichkeit auf, die zu Irritationen und
sogar Läsionen des Auges führen kann.

B. Lopez et al. (Current Eye Research, 1991, 10 (7,645 bis
656) berichten über die schädigende Wirkung von Konservie-
rungsmitteln in künstlichen Tränenflüssigkeiten auf die
35 Hornhaut (Cornea) bei Kaninchen. Die Wirkung von Tränen-

flüssigkeiten, die mit 0,01% Benzalkoniumchlorid, 0,001% Polyquat oder 0,004% Thiomersal konserviert waren, wurde in Bezug gesetzt zu einer Vergleichsgruppe, bei der künstliche Tränenflüssigkeit ohne Konservierungsmittel verwendet
5 wurde.

Als Maß für die Schädigung der Cornea wurde die Steigerung der Aufnahmefähigkeit für Carboxyfluorescein gewählt. Künstliche Tränen, die Polyquat oder Thiomersal enthielten,
10 bewirkten eine bis zu vierfache Aufnahmesteigerung. Künstliche Tränen, die Benzalkoniumchlorid enthielten, bewirkten eine etwa 10 bis 100-fache Aufnahmesteigerung.

Elektronenmikroskopische Kontrolluntersuchungen belegten,
15 daß die Steigerung der Aufnahmefähigkeit für Carboxyfluorescein mit einer verstärkten Zellschädigung in der Cornea einhergingen. Im Ergebnis wurde von der Verwendung von Benzalkoniumsalzen für Ophthalmica dringend abgeraten.

20 In jüngerer Vergangenheit hat sich das Interesse einzelnen Komponenten des Benzalkoniums zugewandt. So beschreibt die JP-A 1246227 ein Verfahren zur Vermeidung von Inkompatibilitäten in flüssigen wäßrigen ophthalmischen Zusammensetzungen, insbesondere Augentropfen, die Benzalkoniumchlorid enthalten. Eine Vielzahl von medizinischen Wirkstoffen zeigt in der Darreichungsform als wäßrige Lösung
25 eine Inkompatibilität mit Benzalkoniumchlorid, die zur Bildung und Ausflockung von löslichen Verbindungen führt. Eine Verwendung von Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel ist in derartigen wäßrigen Zusammensetzungen daher
30 nicht möglich. Bei Verwendung von nahezu reinem Benzyl-lauryldimethylammoniumchlorid, also dem C₁₂-Homologen aus dem Benzalkoniumchlorid-Gemisch treten die beschriebenen Inkompatibilitäten nicht auf. Eine Konservierung von
35 Augentropfen, deren Wirkstoff inkompatibel mit Benzal-

koniumchlorid wäre, ist somit mittels Benzyllauryldimethylammoniumchlorid möglich.

Dieser Stand der Technik betrifft nicht das Problem der
5 mangelnden Augenverträglichkeit von Benzalkoniumchlorid.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine ophthalmische Zusammensetzung der eingangs genannten Art bereitzustellen, die eine gute Verträglichkeit gegenüber dem Auge,
10 auch bei andauernder Einwirkung, aufweist und die Nachteile des Standes der Technik überwindet, ohne dabei die vorteilhaften Wirkungen der Benzalkoniumsalze als Konservierungsmittel aufzugeben.

15 Die Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche ermöglicht.

Die abhängigen Ansprüche definieren vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung.

20

Es wurde überraschend festgestellt, daß bei der Verwendung von Benzyllauryldimethylammonium-Salzen als Konservierungsmittel in ophthalmischen Präparaten deutlich weniger oder
gar keine Irritationen und Läsionen des Auges auftreten,
25 die jedoch bei Verwendung anderer Konservierungsmittel, einschließlich Benzalkoniumchlorid, beobachtet werden.

Die Erfindung macht es daher insbesondere möglich, solche ophthalmischen Zusammensetzungen zu konservieren, die eine
30 im Vergleich mit Augentropfen oder dergleichen verlängerte Verweilzeit am Auge haben sollen. Insbesondere können so tropfbare Gele, Salben und dergleichen geschaffen werden, die nach einmaliger Anwendung sehr lange auf das Auge einwirken, weil sie nur langsam durch die Tränenflüssigkeit
35 ausgewaschen werden, wobei das Konservierungsmittel alle

Vorteile des bekannten Benzalkoniumchlorids aufweist, ohne aber zu dessen augenreizender oder sogar augenschädigender Wirkung zu führen.

- 5 Vorzugsweise handelt es sich bei den erfindungsgemäßen ophthalmischen Zusammensetzungen um solche, die als Träger eine wäßrige, tropfbare Gelbasis aufweisen. Dabei wird man in bekannter Weise ein viskositätserhöhendes synthetisches oder natürliches Polymer in wäßriger Lösung oder wäßriger
10 Dispersion einsetzen.

Hierfür eignen sich insbesondere die als Gelbildner bereits bekannten Carboxyvinylpolymere, insbesondere Carboxypoly-
methylen, die unter der Marke "Carbopol" im Handel erhältlich
15 lich sind. Alternativ lassen sich die unter der Marke "EMA" im Handel erhältlichen Ethylen-Maleinsäureanhydrid-Copolymere einsetzen.

An natürlichen Polymeren eignen sich insbesondere die
20 diversen, wiederum für ophthalmische Gele bereits bekannten Cellulosederivate, insbesondere Alkylcellulosen, Hydroxycellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, etc.. Mit Vorteil lassen sich zusätzlich oder alternativ natürliche Gummis verwenden, wie beispielsweise Guar-Gummi, Xanthan-Gummi,
25 usw.. Weitere Beispiele für erfindungsgemäß vorteilhaft verwendbare natürliche Polymere sind Dextran und seine Derivate.

Es kann vorteilhaft sein, die erfindungsgemäße ophthalmische Zusammensetzung als grundsätzlich einphasige wäßrige
30 Flüssigkeit zu formulieren, in der die weiteren Bestandteile gelöst oder als dispergierte Teilchen auftreten.

Alternativ und oft noch vorteilhafter kann die Zusammensetzung
35 als zweiphasige Flüssigkeit aufgebaut werden, mit

einer wäßrigen und einer hydrophoben Phase. Besonders wenn das Präparat bestimmte Wirkstoffe, wie etwa Vitamin A enthält, wird man es vorziehen, eine kontinuierliche wäßrige Phase mit darin emulgierten Tröpfchen der hydrophoben Phase vorzusehen. Als hydrophobe Phase eignen sich Öle, mittelkettige Triglyceride, usw.. Insbesondere bei Präparaten, die als Wirkstoff Vitamin A enthalten, wird man mit Vorteil mittelkettige Triglyceride als hydrophobe Phase anwenden.

10 Die Konzentration des Benzyllauryldimethylammonium-Salzes entspricht den üblichen Konzentrationen, wie sie für Benzalkoniumchlorid angesetzt werden. Das Benzyllauryldimethylammonium-Salz ist vorzugsweise einfach das Chlorid.

15 Neben den soeben beschriebenen ophthalmischen Zusammensetzungen, die für eine längere Verweildauer am Auge nach jeder Anwendung formuliert wurden, läßt sich der Vorteil der Erfindung auch für solche ophthalmischen Zusammensetzungen nutzen, die zwar keine viskositätserhöhenden (und

20 damit das Auswaschen verzögernden) Bestandteile enthalten, aber über längere Zeiträume wiederholt angewendet werden müssen und so ebenfalls zu einem dauernd erhöhten Konservierungsmittel-Spiegel im Auge führen. Auch solche Präparate können, wenn schädigende Konservierungsmittel ent-

25 halten sind, zu Irritationen oder sogar Gewebeschädigungen führen und daher läßt sich auch für solche Präparate der erfindungsgemäße Vorteil nutzen, indem statt dieser Konservierungsmittel das Benzyllauryldimethylammonium-Salz als Konservierungsmittel eingesetzt werden.

30

Beispiele hierfür sind nicht nur Augentropfen, sondern auch künstliche Tränenflüssigkeit, wie bei dem von Lopez et al berichteten Versuch.

35

Die folgenden Ausführungsbeispiele dienen nur der Erläuterung der Erfindung und stellen keinerlei Einschränkung dar.

Beispiel 1

- 5 Ophthalmische Zusammensetzung mit 0,01% Benzyllauryldimethyl-ammoniumchlorid.

Ansatzgröße: 2 kg

| 10. | <u>Bestandteile</u> | <u>Menge in Gramm</u> |
|-----|-------------------------------------|-----------------------|
| | Carbopol 980 NF | 4,00 |
| | Benzyllauryldimethylammoniumchlorid | 0,2000 |
| | Sorbitol | 80,00 |
| | NaOH, fest | 1,57 |
| 15 | Wasser | (Rest bis |
| | Ansatzgröße) | |

Beispiel 2

- Ophthalmische Zusammensetzung mit 0,005% Benzyllauryldimethylammoniumchlorid.
- 20

Ansatzgröße: 2 kg

| | <u>Bestandteile</u> | <u>Menge in Gramm</u> |
|----|-------------------------------------|-----------------------|
| 25 | Carbopol 980 NF | 4,00 |
| | Benzyllauryldimethylammoniumchlorid | 0,1000 |
| | Sorbitol | 80,00 |
| | NaOH, fest | 1,57 |
| | Wasser | (Rest bis Ansatz- |
| 30 | größe) | |

Mit den Zusammensetzungen gemäß Beispiel 1 und 2 wurden Langzeittests an Versuchskaninchen (Charles River) durchgeführt. Parallel wurden mit einer entsprechenden Kontrollgruppe Vergleichsversuche durchgeführt, bei denen in

35

jeder Hinsicht gleiche Zusammensetzungen eingesetzt wurden, die sich jedoch hinsichtlich des Konservierungsmittels unterschieden. Statt Benzyl-lauryldimethylammoniumchlorid wurde einerseits Benzalkoniumchlorid in gleicher Konzentration, andererseits Thiomersal (Standardkonzentration) = 40 µm/g verwendet.

Die Versuchsdauer betrug 5 Wochen.

- 10 Am Ende des Versuchs zeigten sieben von acht Kaninchen der Kontrollgruppe, die mit der Thiomersal-konservierten Zusammensetzung behandelt worden war, starke Irritationen, teilweise auch Läsionen am Auge.
- 15 Bei der Kontrollgruppe, die ein mit Benzalkoniumchlorid konserviertes Präparat erhielt, zeigten alle Kaninchen am Ende der Untersuchung starke Irritationen, teilweise Gewebeschädigungen am Auge.
- 20 Hingegen führten die ophthalmischen Zusammensetzungen gemäß den erfindungsgemäßen Beispielen 1 und 2 bei keinem Kaninchen am Ende der Versuchsdauer zu einer feststellbaren Irritation des Auges. Ebenfalls wurden keinerlei Gewebeschädigungen beobachtet.

A N S P R Ü C H E

1. Ophthalmische Zusammensetzung mit verlängerter Ver-
5 weilzeit am Auge, insbesondere in Form eines tropfbaren
Gels, einer Salbe oder dergleichen, enthaltend einen fließ-
fähigen Träger mit erhöhter Viskosität und ein Konservie-
rungsmittel, sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Wirk-
stoffe und übliche Zusätze, wie Isotonisierungsmittel,
10 Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, etc.,
dadurch gekennzeichnet, daß das Konservierungsmittel im
wesentlichen von einem Benzyl-lauryldimethylammonium-Salz
gebildet wird.

15 2. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als Träger
eine wäßrige, tropfbare Gelbasis aufweist.

3. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder
20 2,
dadurch gekennzeichnet, daß der Träger der Zusammensetzung
wenigstens ein viskositätserhöhendes synthetisches oder na-
türliches Polymer in wäßriger Lösung oder Dispersion
enthält.

25 4. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ein Carboxyvinyl-
polymer, insbesondere ein Carboxypolymethylen, oder ein
Ethylen-Maleinanhydrid-Copolymer umfaßt.

30 5. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ein Cellulosede-
rivat, ein natürliches Gummi wie Xanthan, ein Dextrande-
rivat oder dergleichen umfaßt.

35

6. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Anteil der Zusammensetzung als einphasige wäßrige Flüssigkeit vorliegt.

5

7. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der flüssige Anteil der Zusammensetzung als zweiphasige Flüssigkeit, vorzugsweise als

10 O/W-Emulsion vorliegt.

8. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

dadurch gekennzeichnet, daß das Konservierungsmittel
15 Benzyl-lauryldimethylammoniumchlorid ist.

9. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8,

dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Konservierungsmittels, bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung, zwischen 0,001 Gew.-% und 0,5 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,01 Gew.-% und 0,05 Gew.-% liegt.

10. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,

dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als Wirkstoff Vitamin A enthält.

11. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,

dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 Gew.-% Carboxypolyethylen, 0,0005 bis 0,05 Gew.-%, bevorzugt 0,001 bis 0,01 Gew.-% Benzyl-lauryldimethylammoniumchlorid, 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 5 Gew.-% Sorbitol, sowie Alkali-

hydroxid bzw. Säure zur Einstellung eines physiologisch akzeptablen pH-Wertes und im übrigen Wasser umfaßt.

12. Verwendung eines Benzyllauryldimethylammonium-
5 Salzes als Konservierungsmittel zur Herstellung ophthal-
mischer Zusammensetzungen, die zur wiederholten Anwendung
über längere Zeiträume bestimmt sind und/oder für eine
längere Verweildauer am Auge nach jeder Anwendung formu-
liert sind, wodurch Irritationen und/oder Gewebeschädi-
10 gungen des Auges vermieden werden.

13. Verwendung von Benzyllauryldimethylammoniumchlorid
gemäß Anspruch 12.

15 14. Verwendung des Konservierungsmittels gemäß Anspruch
12 oder 13 für mit wenigstens einem Wirkstoff versehene
Augentropfen.

15 15. Verwendung des Konservierungsmittels gemäß Anspruch
20 12 oder 13 für eine künstliche Tränenflüssigkeit.

ZUSAMMENFASSUNG

Ophthalmische Zusammensetzung mit verlängerter Verweilzeit
5 am Auge, insbesondere in Form eines tropfbaren Gels, einer
Salbe oder dergleichen, enthaltend einen fließfähigen Träger
mit erhöhter Viskosität und ein Konservierungsmittel,
sowie gegebenenfalls einen oder mehrere Wirkstoffe und
übliche Zusätze, wie Isotonisierungsmittel, Substanzen zur
10 Einstellung des pH-Wertes, etc: Erfindungsgemäß wird das
Konservierungsmittel im wesentlichen von einem Benzyl-
lauryldimethylammonium-Salz gebildet. Weiterhin betrifft
die Erfindung die Verwendung eines Benzyllauryldimethyl-
ammonium-Salzes als Konservierungsmittel zur Herstellung
15 ophthalmischer Zusammensetzungen, die zur wiederholten
Anwendung über längere Zeiträume bestimmt sind und/oder für
eine längere Verweildauer am Auge nach jeder Anwendung formuliert
sind, wodurch Irritationen und/oder Gewebeschädigungen
des Auges vermieden werden.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: ANMELDEAMT

PCT

An

Maiwald, Walter
MAIWALD & PARTNER
Poccistrasse 11
D-80336 München
ALLEMAGNE

MAIWALD & PARTNER
Patentanwälte
0 4. APR. 1997

MITTEILUNG DES INTERNATIONALEN
AKTENZEICHENS UND DES
INTERNATIONALEN ANMELDEDATUMS

(Regel 20.5.c) PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

0 2 APR 1997

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
M 7532

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/ 01138

Internationales Anmeldedatum(Tag/Monat/Jahr)
06/03/1997

Prioritätsdatum(Tag/Monat/Jahr)
15/04/1996

Anmelder

DR. GERHARD MANN CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK

Bezeichnung der Erfindung

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationalen Anmeldung das oben genannte internationale Aktenzeichen und internationale Anmeldedatum zuerkannt worden ist.
2. Weiterhin wird dem Anmelder mitgeteilt, daß das Aktenexemplar der internationalen Anmeldung dem Internationalen Büro am oben angegebenen Absendedatum übermittelt worden ist.
3. ☐ Sonstiges:

→ E. S. 2.10

* Das Internationale Büro überwacht die Übermittlung des Aktenexemplars durch das Anmeldeamt und unterrichtet den Anmelder über dessen Eingang (mit Formblatt PCT/IB/301). Ist das Aktenexemplar bei Ablauf des vierzehnten Monats nach dem Prioritätsdatum noch nicht eingegangen, teilt das Internationale Büro dies dem Anmelder mit (Regel 22.1.c)).

Name und Postanschrift des Anmeldeamts



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Y. Marinus-v.d. Nouwehand

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP 97 / 0 1 1 3 8

Internationales Aktenzeichen

06 MAR 1997 (06. 03. 97)

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) M 7532

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Ophthalmische Zusammensetzung mit verlängerter Verweilzeit am Auge

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Dr. Gerhard Mann
Chemisch-pharmazeutische
Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
D - 13581 Berlin
DE

☐ Diese Person ist
gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder
für folgende Staaten:

☐

alle Bestim-
mungsstaaten

☒

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

nur die Vereinigten
Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld
angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

BELLMANN, Günther
Semmelländerweg 31 B
D - 13593 Berlin
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen
angekreuzt, so sind die nachstehenden
Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder
für folgende Staaten:

☐

alle Bestim-
mungsstaaten

☐

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

nur die Vereinigten
Staaten von Amerika

☐

die im Zusatzfeld
angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder
vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒ Anwalt

☐ gemeinsamer
Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

MAIWALD, Walter
Maiwald & Partner
Poccistraße 11
D - 80336 München
DE

Telefonnr.:

(089) 74 72 66-0

Telefaxnr.:

(089) 77 64 24

Fernschreibnr.:

☐ Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld
eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

| Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER | |
|---|---|
| <i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so ist dieses Blatt dem Antrag nicht beizufügen.</i> | |
| Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> CLAUS-HERZ, Gudrun Laehr'scher Jagdweg 14 D - 14167 Berlin DE | Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): DE | Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten | |
| Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> | Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): | Sitz oder Wohnsitz (Staat): |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten | |
| Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> | Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): | Sitz oder Wohnsitz (Staat): |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten | |
| Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> | Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): | Sitz oder Wohnsitz (Staat): |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten | |
| Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben)</i> | Diese Person ist: <input type="checkbox"/> nur Anmelder <input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder <input type="checkbox"/> nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> |
| Staatsangehörigkeit (Staat): | Sitz oder Wohnsitz (Staat): |
| Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten | |
| <input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben. | |

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☐ AP ARIPO-Patent: KE Kenia, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☐ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☐ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> AM Armenien | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input type="checkbox"/> NL Niederlande |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estland | <input type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien | <input type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland | <input type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input type="checkbox"/> GE Georgien | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia | |
| <input type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam |
| | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind: |
| <input type="checkbox"/> KZ Kasachstan | <input checked="" type="checkbox"/> MK Mazedonien |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input type="checkbox"/> LT Litauen | |
| <input type="checkbox"/> LU Luxemburg | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> LV Lettland | <input type="checkbox"/> |

Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der Bestimmung von

Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehten.)

| | |
|--------------------------------|--|
| Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH | Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben. <input type="checkbox"/> |
|--------------------------------|--|

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit beansprucht:

| Staat (Anmelde- oder Bestimmungsstaat der Anmeldung) | Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) | Aktenzeichen | Anmeldeamt (nur bei regionaler oder internationaler Anmeldung) |
|--|----------------------------------|--------------|--|
| (1) DE | 15. April 1996 (15/04/96) | 196 14 823.5 | |
| (2) | | | |
| (3) | | | |

Dieses Kästchen ankreuzen, wenn die beglaubigte Kopie der früheren Anmeldung von dem Amt ausgestellt werden soll, das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist (eine Gebühr kann verlangt werden):

☐ Das Anmeldeamt wird hiermit ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem Internationalen Büro zu übermitteln.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) (Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll; Zweibuchstaben-Code genügt):

ISA /

Frühere Recherche: Auszufüllen, wenn eine Recherche (internationale Recherche, Recherche internationaler Art oder sonstige Recherche) bereits bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist und diese Behörde nun ersucht wird, die internationale Recherche soweit wie möglich auf die Ergebnisse einer solchen früheren Recherche zu stützen. Die Recherche oder der Recherchenantrag ist durch Angabe der betreffenden Anmeldung (bzw. deren Übersetzung) oder des Recherchenantrags zu bezeichnen.

Staat (oder regionales Amt):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

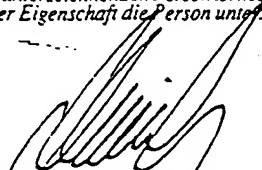
Feld Nr. VIII KONTROLLISTE

| | |
|--|---|
| <p>Diese internationale Anmeldung umfaßt:</p> <p>1. Antrag : 04 Blätter</p> <p>2. Beschreibung : 09 Blätter</p> <p>3. Ansprüche : 03 Blätter</p> <p>4. Zusammenfassung : 01 Blätter</p> <p>5. Zeichnungen : -- Blätter</p> <p>Insgesamt : 17 Blätter</p> | <p>Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Unterzeichnete gesonderte Vollmacht</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e) (durch die Zeilennummer von Feld Nr. VI kennzeichnen):</p> <p>5. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung</p> <p>6. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen</p> <p>7. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren (Diskette)</p> <p>8. <input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflisten): PCT/RO/101 Scheck</p> |
|--|---|

Abbildung Nr. _____ der Zeichnungen (falls vorhanden) soll mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden.

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.


(Walter Maiwald)
- Anwalt -

| | |
|--|---|
| Vom Anmeldeamt auszufüllen | |
| 1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: | 06 MAR 1997 (06.03.97) |
| 3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung: | 2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen: |
| 4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT: | |
| 5. Vom Anmelder benannte Internationale Recherchenbehörde: ISA / | 6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben |

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro: